

7. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени // Успехи физиол. наук – 2006, № 4. – С. 45-56.

8. Yokoyama Y., Nimura Y., Nagino M., et al. Role of thromboxane in producing hepatic injury during hepatic stress // Archives of Surgery. – 2005. – Vol. 140 – P. 801-807.

УЧАСТИЕ ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПЛАВАНИЕМ

Шиманская Т.В., Гошовская Ю.В., Сагач В.Ф.

Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины г. Киев, Украина

Оксид азота (NO) является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и играет исключительно важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы благодаря своим вазодилататорным эффектам [4]. Наряду с этим хорошо известно его влияние на интенсивность потребления кислорода и энергообеспечение клеток миокарда путем изменения активности митохондриальных дыхательных комплексов [2, 3]. Установлено, что физические тренировки регулируют синтез NO в основном на уровне экспрессии разных изоферментов NO-синтаз (NOS) [5, 6].

При длительных нагрузках большой интенсивности увеличивается экспрессия индуцибельной формы - iNOS [7], при умеренных – в большей мере интенсифицируется экспрессия конститутивной формы - cNOS [6]. В данной работе мы предприняли попытку выяснить роль оксида азота в формировании адаптационных изменений миокарда при дозированной физической нагрузке плаванием.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 300-350 г, которые подвергались дозированной физической нагрузке плаванием. Тренировочная нагрузка крыс производилась в бассейне с водой при температуре 30-32°C на протяжении 6-ти недель по схеме.

детально описанной ранее [1].

На изолированных сердцах осуществляли перфузию коронарных сосудов по методу Лангендорфа при постоянном давлении 75 мм рт.ст., температуре 37°C, аэрации карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) раствором Кребса – Хензелейта следующего состава (в мМ): NaCl - 118; KCl - 4,7; MgSO₄ - 1,2; NaHCO₃ - 24; KH₂PO₄ - 1,2; глюкоза - 10; CaCl₂ - 1,7. Анализ функционального состояния сердца осуществляли по следующим показателям: давление в полости левого желудочка, его первую производную dP/dt_{\max} и dP/dt_{\min} , конечно-диастолическое давление измеряли с помощью латексного баллончика тензодатчиками 746 (Eleta, Швеция) и регистрировали на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Global Lab. Величину коронарного потока определяли по объёму оттекающего от сердца перфузионного раствора за 1 мин.

Напряжение кислорода в притекающем и оттекающем от сердца растворе измеряли с помощью газоанализатора BMS 3 Mk 2. Рассчитывали потребление и кислородную стоимость работы сердца. Блокаду синтеза NO осуществляли с помощью N (G)-nitro-L- arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME, SIGMA), который вводили в перфузионный раствор в течение 15 минут в дозе 10⁻⁵ М. Для оценки функциональных резервов сердца давали дозированную (шаг 34 мкл) нагрузку объемом и строили кривую Франка-Старлинга. Осуществляли последовательную перфузию нарастающих концентраций CaCl₂ от 2,5 мМ до 15 мМ по 15 мин каждая. Статистическую обработку данных производили разностным методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Физическая нагрузка плаванием на протяжении 6 недель приводила к улучшению функционального состояния сердца крыс: существенному (на 30%) увеличению коронарного потока, сократительной активности миокарда и уменьшению частоты сердечных сокращений. Сердца тренированных животных отвечали более мощной силой сокращений при растяжении левого желудочка миокарда дополнительным объемом, а период плато на кривой Франка-Старлинга по длительности превышал таковой у контрольных животных. С помощью последовательной перфузии возрастающими концентрациями кальция хлорида выявляли адаптационные возможности сократительной функции миокарда и его чувствительность к образованию

митохондриальных пор у контрольных и тренированных животных. Установлено, что при введении в перфузионный раствор одной и той же дозы Ca^{2+} сердца адаптированных к нагрузке крыс развивали более мощную реакцию, проявляющуюся в увеличении коронарного потока, давления и сократительной активности миокарда, интенсивности работы сердца.

Максимальная инотропная стимуляция сердца контрольных животных наблюдалась при введении 7,5 мМ CaCl_2 , а у тренированных - 10 мМ CaCl_2 , что являлось подтверждением наличия существенных функциональных резервов миокарда как следствия его адаптационных изменений при физической нагрузке. Последующее увеличение концентрации Ca^{2+} приводило к снижению прироста сократительной реакции: у тренированных плаванием крыс при концентрации Ca^{2+} - 12,5 мМ, у контрольных животных - при - 10 мМ CaCl_2 . Эти результаты строго коррелируют с данными о высвобождении в коронарное русло митохондриального фактора, являющегося показателем нарушения проницаемости митохондриальных мембран [2].

Если в контрольной серии выделение фактора фиксировалось уже при концентрации Ca^{2+} 7,5-10,5 мМ, то в опытной - при более высоких дозах - 12,5 мМ, что свидетельствовало об уменьшении чувствительности сердец тренированных крыс к Ca^{2+} , стимулирующему образованию митохондриальных пор. Принимая во внимание данные об увеличении экспрессии изоферментов NOS при физических нагрузках [7], мы предположили возможность участия оксида азота в развитии прироста сократительной активности миокарда тренированных животных. Действительно, блокада синтеза оксида азота с помощью L-NAME практически отменяла эффект физических тренировок плаванием на функциональное состояние сердца и коронарный поток. Крутизна кривой Франка-Старлинга у этих животных уменьшалась и возвращалась к уровню контрольных животных. Это касалось и показателей реакции сердца при последовательной перфузии возрастающими концентрациями кальция хлорида, и динамики выделения митохондриального фактора.

Заключение. Таким образом, при адаптации сердца к физической нагрузке плаванием увеличение коронарного потока и сократительной активности миокарда, расширение его функциональных резервов обусловлены влиянием

оксида азота, поскольку блокада синтеза NO отменяла наблюдаемые нами адаптационные возможности сердца. Эти выводы подтверждаются данными биохимических исследований о существенных изменениях в системе синтеза оксида азота в сердце как результата адаптации к регулярным физическим нагрузкам [1] Формирование адаптационных возможностей миокарда при физической нагрузке обусловлено способностью эндотелия коронарных сосудов продуцировать оксид азота.

Работа выполнена при поддержке ГФФИ.

Литература:

1. Базілюк О.В., Коцюруба А.В., Степаненко Л.Г. та інші. Вікові особливості змін системи оксиду азоту в судинах і плазмі за умов адаптації до фізичних навантажень//Фізіол.ж.-2010.-56, 1.-С.3-12.
2. Шиманская Т.В, Добровольский Ф.В., Вавилова Г.Л. и др. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/ реперфузии изолированного сердца //Рос.физиол.журн. им.И.М. Сеченова. -2009.-95, 1.-С.28-37.
3. Brookes P., Salinas E., Darley-Usmar K., et al. Concentration-dependent effect of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrom c release// J.Biol.Chem.-2000.- 275.-P.20474-20479.
4. Prendergast B.D., Sagach V.F., Shah A.M. Basal release of nitric oxide augments the Frank-Starling response in the isolated heart//Circulation.-1997.-96. 4.-P.1320-1329.
5. Strensborg A. Keller C., Hillig T. et al. Nitric oxide production is a proximal signaling event controlling exercise-induced mRNA expression in skeletal muscle// FASEB J.- 2007.- 21, 11.-P.2683-2694.
6. Sun M., Zhang M., Gu J. et.al. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilatation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase//Hypertens Res.-2008.-31,5.-P.805 -816.
7. Tatchum-Talom R.Schulz R., et.al Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in skeletal muscle by swim training//Am J Physiol. -2000.- 279, 4.-P.H1757-66.